Lane Medical Library

Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität München
Direktor: Geheimrat Professor Dr. M. Borst.

Über einen Plattenepithelkrebs im Duodenum.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Eleonore Boettger

aus Zeitz.

1937

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg

Gedruckt mit Genehmigung der med. Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München.

Referent: Geheimrat Professor Dr. M. Borst

Meinen Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153721_0137

Verhornte Plattenepithelkrebse, die weder von der äußeren Haut noch von einer pflasterepitheltragenden Schleimhaut ausgehen, sind keine unbekannten Erscheinungen.

Einen Beitrag zu diesen heterologen Tumoren bietet folgende Beobachtung bei der Sektion einer männlichen Leiche, die am 16. 4. 1935 aus der Chirurgischen Klinik am Pathologischen Institut der Universität München eingeliefert wurde.

Anamnese: Der 60jährige Mann litt seit Januar 1935 an Magenbeschwerden. Röntgenologisch stellte man ein präpylorisches, röhrenförmiges Ca mit Stenose fest. Da es sich bei der am 11. 2. 1935 ausgeführten Probelaparatomie wegen zahlreicher Metastasen in der Leber und in den Drüsen des Netzes als inoperabel erwies, führte man die Gastroenterostomia retrocolica posterior aus. Am 19. 3. 1935 bekommt der Patient eine Lungenembolie. Am 15. 4. 1935 tritt unter starkem Husten, Atemnot, Kreislaufschwäche der Exitus ein. Die Sektion ergibt bei der Eröffnung des Abdomens starke Verwachsungen der Bauchwand mit dem Netz und der Leber. Die geblähten Darmschlingen liegen unbedeckt von Netz vor. Am Magen tastet man äußerlich einen derben Tumor, der mit dem Colon transversum verwachsen ist. Peritoneum spiegelglatt ohne Auflagerungen. Im Abdomen keine freie Flüssigkeit. In den Magen ist eine Jejunumschlinge eingenäht, Magenschleimhaut defektlos, grau. Gallenblase hat eine glatte Oberfläche, ihre Schleimhaut ist samtartig braun. Gallenwege gut durchgängig. Pankreas normal groß, zeigt auf dem Schnitt deutlich drüsig lappigen Bau. Im Duodenum nahe dem Pylorus befindet sich ein etwa Zehnpfennig-großer Krater, dessen Grund schmierig belegt ist, der von einem etwa kleinapfelgroßen Tumor von derber Konsistenz mit weißer Schnittfläche umgeben ist. Dieser wölbt die pylorusnahe Schleimhaut des Magens etwas vor und ist mit dem Colon transversum und der Gallenblasengegend leicht löslich verwachsen. Die vergrößerte Leber enthält zahlreiche große, derbe, weiße Knoten, die auf dem Schnitt zentral zerfallen sind. Undeutliche Läppchenzeichnung des Parenchyms. Pfortader glatt durchgängig, periportale Lymphdrüsen vergrößert. Schleimhaut des übrigen Darms ist defektlos. Außerdem finden sich Pleuraadhäsionen rechts mit Pleuraempyem und Kompressionsatelektase des rechten Unterlappens. Croupöse Pneumonie im unteren Teil des rechten Oberlappens mit frischer fibrinöser Pleuritis. Rezidivierende Endocarditis an den Aortenklappen mit Verwachsung der Aortenklappen und abgelaufene Endocarditis an

der Mitralis, fibrinöse Pericarditis. Senile Angiektasie der Aorta, ausgedehnte Mediaverkalkungen in der Peripherie. Die Schenkelvenen enthalten flüssiges Blut, Thrombose des plexus prostaticus.

Das mikroskopische Bild (Paraffinschnitte mit Haematoxilin-Eosin und van Gieson-Färbung) des Duodenaltumors ist ein sehr eindrucksvolles. Abgesehen von der an einer Stelle getroffenen normalgebauten Wandung des Duodenums mit Längs- und Ringmuskulatur, mit Brunner'schen Drüsen in der Submucosa, mit Muscularis mucosae und der zum größten Teil verfaulte Zotten tragenden Mucosa, sieht man im Bereich des Tumors zahlreiche Epithelkomplexe in der Submucosa liegen. Getrennt sind diese zapfenartigen Gebilde durch ein bindegewebiges Stroma. Sie wachsen infiltrierend nach der Schleimhaut vor, die an manchen Stellen dünner, gedehnt erscheint. Ein solcher Epithelkomplex besteht aus großen, protoplasmareichen, polygonalen, meist flächenartig aneinanderliegenden Zellen, die immer größer werden, je mehr man sich dem Zentrum nähert, ihre Kerne verlieren, miteinander verklumpen und schließlich in eine formlose, rotgefärbte Masse übergehen. Dann sieht man besonders große Zapfen, die fast ganz von diesen rotgefärbten Hornmassen ausgefüllt sind, um die sich nur am äußeren Rand die oben beschriebenen Zellen konzentrisch angeordnet haben. Chronisch entzündliche Processe sind nicht vorhanden. Mit der großen Vergrößerung sieht man deutlicher die scharfen Zellgrenzen, die nach dem Zentrum eines Komplexes zu abnehmen und die benachbarte Zellen verbindenden Intercellularbrücken. Das Auffallendste ist jedoch diese hochgradige Zellpolymorphie, die Kernpolymorphie, die vielen zum Teil atypischen Mitosen, die Riesenkerne, die Kerntrümmer, die Vakuolen. Die Lebermetastasen zeigen das gleiche histologische Bild. In bindegewebiges Stroma eingelagerte Komplexe mit Schichtungskugeln und Hornmassen, die das umgebende Lebergewebe druckatrophisch werden lassen. Es handelt sich nach dieser Beschreibung um ein reines Plattenepithelcarcinom mit echter Verhornung, das nicht von einer plattenepitheltragenden Schleimhaut ausgeht.

In der Literatur sind diese ortsfremden Geschwülste oft beschrieben worden. Am häufigsten findet man sie — abgesehen von den mit Übergangsepithel bedeckten Schleimhäuten wie Urethra, Harnblase, Ureteren, Nierenbecken — in der Gallenblase. Dort sind sie angegeben von Herxheimer, Weber, Rhein, Nehrkorn, Ohloff, Lubarsch, Pollack, Ebner. Avoki wies 1925 in seiner Arbeit auf 33 Fälle reiner Cankroidbildung hin. Daneben finden Mönckeberg, Deetz, Simmonds Tumoren, in denen Plattenepithel- und Zylinderzellen gemeinsam vertreten sind, wobei letzterer einen Mischtumor, also ein Adenocankroid, Deetz und Mönckeberg wegen fehlender Übergänge zwei Tumoren annehmen.

Piering, Flaischlen, Gellhorn, Eckardt, Löhlein, Emanuel, Kaufmann, Büttner, Lubarsch, Hitschmann, Loeb beschreiben Cankroide und Adenocankroide für den Uterus, Meyer und Friedländer Plattenepithelinseln im kindlichen Uterus.

Alle Respirationsorgane weisen Plattenepithelkrebse auf. Die Nase (Borst, Dreyfuß, Frick), die Kieferhöhle (Oppikofer, Heinz), die Trachea (Meyer, Reiche, Siegert), die Bronchien (Ernst), die Lunge (Siegert, Reiche, Päßler, Friedländer). Letzterer berichtet über ein Cankroid in einer tuberkulösen Kaverne, Pollack über einen Zylinderepithelkrebs des Magens, in dessen Lungenmetastasen sich typische Nester von Plattenepithel fanden. Schmidtmann gibt ein Cankroid der Thymus und der Schilddrüse an, Mateer ein Adenocankroid des Ductus choledochus mit Einbruch ins Pankreas.

Pankreasadenocankroide veröffentlichten Herxheimer, Lewissohn, Plenge, letzterer Krebs des Pankreaskopfes mit Einbruch ins Duodenum, Israel ein reines Cankroid des Pankreaskopfes mit gleichzeitig bestehendem Zylinderzellenca. der Gallenblase.

Hier interessieren vor allem die Plattenepithelbildungen des Magen-Darmkanals. Nach Posner sind Plattenepithelinseln im Tiermagen ein normaler Befund.

Herxheimer beschreibt Plattenepithelinseln mit Verhornung im Meerschweinchenmagen, Jores, Lubarsch, Hermann im Menschenmagen. Die Cankroide und Adenocankroide im Magen und Darm stehen zahlenmäßig weit hinter denen der Gallenblase und des Uterus zurück. Folgende Fälle fand ich in der Literatur.

1. Im Magen:

Herxheimer: faustgroßer, circulär den Pylorus umfassender, auf das Duodenum übergreifender Tumor, dessen adenocarcinomatöse Partien allmählich oder direkt in Plattenepithelien übergehen.

Lubarsch: ein Pylorusca., das zwischen den wuchernden Zylinderzellen das „Aussehen eines Speiseröhrenkrebses" hat. Große Nester solider Zellen mit Epithelfasern, genau so wie auch die Metastasen cankroide und adenocankroide Partien aufweisen.

Bödecker: a) An der Vorderwand des Magens dicht oberhalb des Pylorus kleinfaustgroßer Tumor mit geschwürig zerfallener Oberfläche. Histologisch Adenocankroid. b) Kleinapfelgroßer Tumor an der kleinen Curvatur dicht am Pylorus. Wieder histologisch ein Übergehen der Zylinderkrebs- in Plattenepithel-ähnliche, verhornende Zellen.

Borst bringt in seiner Geschwulstlehre die Abbildung eines echten Cankroids mit großen Hornperlen und Schichtungskugeln.

Rörig: Fünfmarkstück-große Geschwulst an der kleinen Curvatur mit abgeflachten Rändern und nekrotischem Zentrum. Histologisch zwiebelschalenartige, geschichtete Plattenepithelnester mit andeutungsweiser Verhornung.

Eppinger: Ca im Fundus des Magens, das ins Colon transversum durchgebrochen ist. Typisches Cankroid.

Calderara: Tumor zeigt im weitmaschigen Stroma solide Alveolen und Stränge epithelialer Geschwulstzellen.

Kaufmann: Tumor an der Cardia, am Grenzgebiet des Oesophagus, mit den Zeichen der Geschwürsbildung und chronischen Entzündung.

2. Im Darm:

Abgesehen von den Plattenepithelkrebsen im Rectum, nahe der analen Schleimhaut (Bohm, Plagnieux), Herxheimer: Krebs des Coecums ausgehend von der Submucosa. Histologisch Gallertca. mit Plattenepithelinseln.

Plenge: stark zerfallende Neubildung an der Ileocoecalklappe. Adenocankroid.

Verebeliy: im Blinddarm sitzender, zylinderzelliger Tumor, in dessen Drüsenschläuchen das Zylinderepithel zu Plattenepithel umgewandelt ist.

Schmidtmann: reiner Plattenepithelkrebs der Ileocoecalklappe mit Keratohyalinbildung, Hornperlen.

Tisenhausen: reines Cankroid des Coecums.

Probst: ein an der Flexura sigmoidea sitzendes, durch die ganze Darmwand hindurch gewachsenes Adenocankroid.

Im Duodenum, wo die Geschwulstbildung überhaupt verhältnismäßig selten ist, die Geschwürsbildung weitaus überwiegt (Geiser: 5,6% aller Darmkrebse sind Duodenalkrebse, nach Mateer: 0,25% von allen Carcinomen, 3% von allen Darmkarcinomen), teilt Plenge einen Fall mit: Krebs des Duodenums bei 58jährigem Mann in Gegend der Vater'schen Papille, der einwächst in den Pankreaskopf, die Ausführungsgänge von Leber und Pankreas verlegt, mit Metastasen in der Leber und in den regionären Lymphdrüsen. Primärtumor wie Metastasen Adenocankroid.

Einen zweiten Fall beschreibt Mateer, der unter 6 Fällen von Zylinderzellenkrebs des Zwölffingerdarms einen im Durchmesser 2 cm großen Tumor findet, ebenfalls in Umgebung der Vater'schen Papille sitzend, mit Metastasen in der Leber und in den Lymphdrüsen, der histologisch solide Epithelmassen mit adenocarcinomatösen Alveolen und Epithelsäulen ohne Hornperlen aufweist.

Über die Art der Entstehung der heterologen Tumoren sind die Ansichten der einzelnen Autoren recht verschieden. Verhältnismäßig einfach zu erklären sind natürlich jene Cankroide, die in der

Nähe einer plattenepitheltragenden Schleimhaut oder nahe der äußeren Haut sitzen, zum Beispiel das Rectumcankroid Bohms, durch bei bestehender chronischer Entzündung übergewachsene Analhaut, das Cankroid einer fistelnden Gallenblase durch Implantation der Plattenepithelzellen von der äußeren Bauchhaut aus (Quante). Der Plattenepithelkrebs an der Cardia (Kaufmann), wo die gleichzeitige Geschwürsbildung das Hinüberwachsen des Oesophagusepithels auf ein Magenulcus sehr wahrscheinlich macht. Die Entstehung aller anderen Cankroide, in deren Nähe kein Plattenepithel vorkommt, gruppieren sich um zwei große Komplexe:

1. Metaplasie, d. h. nach Borst die Vorgänge, bei denen ein Gewebe in morphologischer und funktioneller Beziehung den Charakter eines anderen annimmt;

2. die entwicklungsgeschichtlich bedingte Genese, sei es nun, daß es sich um die während der Entwicklung stattgefundene Verlagerung eines Keimes, um eine Keimversprengung, oder um eine durch lokale Entwicklungsstörung bedingte Persistenz foetaler, indifferenter Stadien handelt.

Abseits von diesen Erklärungen steht nur die Weigert'sche Theorie von der Hornkatabiose der Entodermzelle, die diese Eigenschaft latent besitzen soll, was Cohn bei einem Cankroid der Lunge ausführte.

Lubarsch hält eine andere Entstehung als die vom metaplastischen Epithel aus für unmöglich. Er führt die indirekte Metaplasie ein, trennt vorher scharf davon die sogen. Pseudometaplasien, wo durch mechanische Momente äußere Formänderung eintritt, der spezifische Zellcharakter aber erhalten bleibt, z. B. Abflachung der Zylinderzellen der Gallenblase durch Druck, was Hansemann histologische Akkomodation nennt. Im Gegensatz zu Virchow, der Metaplasie als Veränderung des Gewebscharakters unter Persistenz der Zellen erklärt, läßt Lubarsch den Prozeß in zwei Phasen verlaufen. Der metaplastische Vorgang ist stets mit einem neoplastischen verbunden. Durch mehrfache Teilung kommt es in der Zelle zur Entdifferenzierung, der dann die Differenzierung in der neuen Richtung folgt. Es handelt sich nicht „um eine Umwandlung alter Zellen in andersartige, sondern darum, daß junge physiologisch entdifferenzierte, in Teilung begriffene Zellen, unter andersartigen Bedingungen Eigenschaften entwickeln, die unter gewöhnlichen Verhältnissen nicht hervortreten", d. h. die entdifferenzierte Zelle bildet sich durch die Aufgabe ihrer spezifischen Eigenschaften zurück zu einer Form, die multipotent wie die Stammzelle ist, die dann unter den ungewöhnlichen Umweltsbedingungen zu einer heterotopen wird.

Mit Lubarsch nimmt Schridde an, daß die Zellen über den Weg Teilung — Rückdifferenzierung zur Differenzierung in

neuer Richtung kommen können, die auch einmal zu einer höheren Entwicklung führen kann (prosoplastische, progressive Metaplasie), d. h., wenn zum Beispiel Gallengangsepithelien zu Leberzellen werden, oder nach Borst zu einer niederen (anaplastische, regressive Metaplasie), wenn das Epithel eines Schweißdrüsenausführungsgangs zu Haut wird. Allerdings lassen Schridde, wie auch Ribbert die Ansicht von Lubarsch nur für weniger differenzierte Gewebe gelten, ebenso wie Borst enge Grenzen für die Metaplasie aufrecht hält. Er erkennt die Möglichkeit einer Metaplasie an innerhalb von Gewebsarten, die die gleichen physiologischen Aufgaben zu erfüllen haben, wie innerhalb der Deckepithelien und Stützsubstanzen. In diesen Geweben mit gemeinsamen Aufgaben haben sich gewisse gemeinsame Qualitäten erhalten, zum Teil latent, „Nebenqualitäten", von denen die weniger eng spezialisierte Zelle umso mehr besitzt, und die unter veränderten Lebensbedingungen ihren latenten Charakter aufgeben. Für hochdifferenzierte Epithelien, wie z. B. für das Oesophagusepithel, erklärt Schridde die heterologen Bildungen ohne den Begriff der Metaplasie, nachdem er bei der Entwicklung des Oesophagusepithels das kurzzylindrische Epithel, die zweireihigen hohen Zylinderzellen, die Flimmerzellen, die Faserzellen, alle nacheinander entstehen sah aus der Entodermzelle, ohne irgendwelche Übergänge der einen Zellart in die andere, nachdem die basale Schicht in jedem Stadium Zellen aufwies, die indifferent blieben. Danach erklärt er die Magenschleimhautinseln, die er bei Feten in Höhe des Ringknorpels im Oesophagus fand, nicht durch Umwandlung der Faser- in Schleimzellen, sondern als Produkt aus der indifferenten Entodermzelle, was zur selben Zeit entsteht, in der die Bildung des Faserepithels beginnt. Im vollausgebildeten Oesophagus fand Schridde diese indifferenten Zellen in der Basalschicht, er steht damit in enger Beziehung zur Lehre von den Indifferenzzonen Schapers und Cohen, nach der schon normalerweise in jedem Organ Zellkomplexe vorkommen, die zeitlebens den embryonalen Charakter beibehalten. Zellen mit viel Mitosen, die ihre Proliferationsfähigkeit bewahrt haben, sogen. Wachstumszentren, wie z. B. die Keimschicht der Epidermis, die Keimzentren der Lymphknoten, die Schaltstücke mancher Drüsen, die beides liefern können, Material für die Regeneration und für die Geschwulstbildung.

Analog Schridde findet Robert Meyer bei der Untersuchung über die Entwicklung der Epithelauskleidung des weiblichen Genitaltraktes indifferentes Epithel, das sich später in der Vagina und in der Cervix zu mehrschichtigem Plattenepithel differenziert, das dann in der Cervix zu Schleimepithel wird. Plattenepithelbefunde in der Cervix wären demnach außer durch Einwachsen des vaginellen Plattenepithels durch auf früher Differenzierungsstufe stehen-

gebliebenes Epithel zu erklären. Damit stellt sich Robert Meyer gegen die Lehre von der indirekten Metaplasie.

Für Krompecher ist die Umwandlung der Zylinder- in Plattenepithelzellen ein Basalzellenproblem. Jede direkte und indirekte Umwandlung im Sinne einer Entdifferenzierung und Umdifferenzierung, ebenso wie die Annahme embryonal abgesprengter oder liegengebliebener Zellen lehnt er ab. „Diese Umwandlung besorgen postembryonale, undifferenzierte Zellen, die Basalzellen, vermöge der ihnen innewohnenden Potenzen." Er schlägt für Metaplasie regeneratorische Dysplasie vor. Gestützt wird diese Theorie durch seine eigenen Untersuchungen, die das Auftreten von Basalzelltumoren und Basalzellenhyperplasien betreffen, mit eventueller Weiterbildung zu Plattenepithel an hyperplastischen Drüsen des Endometriums, in der Nasenschleimhaut, an der Zylinderepithelauskleidung der Ausführungsgänge der Brustdrüse. In der gleichen Richtung gehen die Beobachtungen Goldziehers, der bei einem Fall von Diphtherie Basalzellenwucherung mit teilweiser Differenzierung zu echtem Plattenepithel in den Bronchien findet. Konschegg beschreibt Basalzellwucherung mit Bildung von verhornendem Plattenepithel nach gonorrhoischer Entzündung im Ductus epidydimidis, Momigliano (bei seinen Untersuchungen über den geschwulstbildenden Einfluß mechanischer Reize auf die Uterusschleimhaut), der Ratten abdominell in ein Uterushorn Haferspelzen einführte und nach einiger Zeit Epidermisierung des Endometriums nachweisen konnte, wobei es sich um keine Proliferation heteroplastischen Epithels, sondern um eine rapide Vermehrung basaler Zellen handelte.

Auch Teutschländer nimmt keine entwicklungsgeschichtlich bedingte Anomalie an, sondern gibt wie Krompecher den Basalzellen metaplastische Potenzen. Seine Beobachtungen über die Entstehung von Plattenepithelien in Umgebung von Rattenbronchopneumonien, die er verfolgen konnte über einfache, regenerative Epithelwucherung, Basalzellwucherung mit Abstoßung des Flimmerepithels, Übergangsepithel, Faserepithel bis zum mehrschichtigen, verhornenden Plattenepithel, zeigen ihm die Übereinstimmung in der Entwicklung des normalen Bronchialepithels bezw. der Bronchialmetaplasie mit der Oesophagusentwicklung auf der anderen Seite und lassen ihn das Bronchialepithel als ein auf früher Entwicklungsstufe stehengebliebenes Oesophagusepithel auffassen, das unter Umständen dazu befähigt ist, diese gehemmte Entwicklung zu ihrem primär gegebenen Endstadium zu führen. Teutschländer verallgemeinert: Wenn die Oesophagusentwicklung als Grundlage angenommen wird, dann zeigen die meisten Epithelmetaplasien auf zylinderepitheltragenden Schleimhäuten eine dieser entsprechende prosoplastische Richtung.

Herxheimer nähert sich mehr dem anderen Pol. Er spricht zugunsten einer entwicklungsgeschichtlich bedingten Genese heterotoper Epithelbefunde. Das ortsfremde Gewebe entsteht seiner Meinung nach aus indifferenten Epithelzellgruppen, die zu einer frühen embryonalen Zeit isoliert wurden. Echte Metaplasie hält er schwer vereinbar mit der Spezifität der Keimblätter, außerdem scheint es ihm unwahrscheinlich, daß dauernd geschädigte Zellen nach der Entdifferenzierung noch die Kraft aufbringen zur Differenzierung in neuer Richtung. Für ihn bedeutet die Kombination von Plattenepithel- und Zylinderzellkrebsen eine Stütze seiner Auffassung. Danach müssen beide Eigenschaften abortiv in den Zellen vorhanden sein, die sich auf Grund irgendwelcher Reize in der einen oder anderen Richtung entwickeln.

Beide Richtungen, die Metaplasie und die Keimversprengung, haben ihre Stützen und Unterlagen. Aus der Vielheit der einzelnen Annahmen ergibt sich aber einwandfrei das ungelöste Problem der Entstehung ortsfremder Epithele. Es fehlt besonders die genügende Kenntnis der Histologie der embryonalen Entwicklung (Teutschländer). Immerhin spricht das während der Fetalzeit in der Nähe der Cankroide vorkommende Plattenepithel zugunsten einer solchen Genese. So stützt z. B. Siegert die entwicklungsgeschichtliche Erklärung seines papillösen Tumors durch den Sitz an der Bifurkation, jener Stelle, wo sich die Trachea zuletzt von dem Vorderdarm (Oesophagus) trennt. Das Gleiche nehmen Päßler, Ernst und Stieb für ihre ortsfremden Geschwülste im Respirationstraktus an. Ebenso erklärt Schmidtmannn den Plattenepithelkrebs in der Schilddrüse vom Epithel der Kiemenbögen her. Dann lassen sich für diese Auffassung Geschwülste auswerten, die sich in der Submucosa entwickeln, unabhängig von der Schleimhaut, bei denen das eine Gewebe plötzlich das andere ablöst.

Umgekehrt sprechen fließende Übergänge der einen Zellart in die andere mehr für metaplastische Entstehung. Vor allem, wenn gleichzeitig das auslösende Moment für diese Umdifferenzierung fertig differenzierter Zellen vorhanden ist: irgendwelche Reize, Veränderungen der Lebensbedingungen der Zellen, die — wie experimentell bewiesen wurde — eine Umwandlung der Gewebe bedingen, wobei es am günstigsten ist, wenn diese Reize auf möglichst unfertige, embryonale Zellen treffen, womöglich niederstehender Organismen. Die gleichen Ergebnisse zeigen aber auch die experimentellen Untersuchungen am fertig differenzierten Organismus. Gesetzte Defekte in Nasen-, Harnblasen- und Magenschleimhaut werden durch wiederholte Reize gestört — 1 Fall von inselförmiger Epidermisierung (Lubarsch). Epidermisierung mit allmählichem Übergang bei tracheotomierten Hunden und Kaninchen — 2 von 12 Tieren (Kawamura). Fütterer stellte in 4 von 94 Fällen

bei Kaninchen nach Schädigung der Magenschleimhaut und Störung der Heilungsvorgänge durch Pyrogallussäure i. v. Epithelmetaplasie fest. Yoshida spritzte Ratten, Mäusen und Meerschweinchen Olivenöllösung von o-Amidoazotoluol unter die Haut, was eine bekannte epithelialisierende Wirkung hat und sah bei Meerschweinchen degenerative Atrophie der Schilddrüse mit nachfolgender atypischer Epithelregeneration vom Charakter des geschichteten Plattenepithels. Durch Teerpräparate gespritzt in die Brustdrüse erzeugten Yamagiva und Murayama bei einem Kaninchen ein Adenocankroid ausgehend von den Milchgängen. Durch Ätzen und Bougieren der granulierenden Tracheotomiewunde kommt es zur Plattenepithelbildung bis zur Bifurkation (Eichholz). Plattenepithelbildung durch Kanülendruck bei 1½jährigem tracheotomierten Kind (Ohloff). Das Gleiche bewirken chemisch-differente Dämpfe. Ein Mann, der eine Gelbkreuzvergiftung durchgemacht hatte, bekommt 9 Jahre später ein Kehlkopf-Ca, das sich histologisch als Plattenepithelca. erwies (Huenermann). Dieselben Ergebnisse bedingen chronisch-entzündliche Reize, wie die oft beschriebene Plattenepithelbildung in Umgebung luetischer Ulcera (Schridde, Ziegler), tuberkulöser Geschwüre (Griffini, Schridde), bei Ozaena der Nase (Seifert-Kahn, Simmonds), in tuberkulösen Cavernen (Friedländer), bei Influenza in der Trachea (Askanazy), in Schilddrüsenadenomen bei gleichzeitig bestehender chronischer Entzündung (Wegelin), in Umgebung von Rattenbronchopneumonien (Teutschländer). In vielen Gallenblasen mit Plattenepithelcarcinom konnten Gallensteine bezw. Cholecystitis nachgewiesen werden. Die meisten dort beschriebenen Cankroide werden ja auch als Folge chemischer Reize aufgefaßt (Nehrkorn, Ohloff, Weber). Konjetzny, der 1911 23 Fälle von Gallenblasencankroid gesammelt hatte, fand in allen Fällen Gallensteine. Lubarsch dagegen fand bei der Untersuchung vieler Gallenblasen mit Steinen und Cholecystitis nur in einer eine Plattenepithelinsel. Auffallend ist immerhin die im Vergleich zu der häufigen Cankroidbildung zurückstehenden Funde von Plattenepithelinseln in der Gallenblase. Dem daraus erwachsenen Einwurf, daß diese Seltenheit der Plattenepithelinseln gegen eine Metaplasie spräche, steht die höchstwahrscheinlich größere Tendenz des metaplastischen Gewebes zur Tumorbildung entgegen. Teutschländer sieht eine Bestätigung dieser Annahme, der besonderen Neigung der ortsfremden Gewebe zur Krebsbildung, an den Carcinomen der Highmors-Höhle, wo nach den Untersuchungen von Oppikofer 33% der Fälle, nach Heinz 95% der Fälle Plattenepithelkrebse sind. Die Ausführungen Fischels in seinem Lehrbuch über die Entwicklung des Menschen lassen sich für beide Richtungen verwerten. Einmal

ist aus der potentiellen Gleichwertigkeit der Entodermzelle, die aus der morphologischen gefolgert wird, eine Metaplasie leichter verständlich. Jede primäre Entodermzelle trägt die Anlagen für alle Zellen, die das Entoderm überhaupt liefert, in sich, und die Einschränkung, die die Zellen bei ihrer Spezialisierung erfahren, braucht nicht so weit zu gehen, daß die Zellen nicht latent pluripotent sein könnten. Auf der anderen Seite erklären die bei der Entwicklung des inneren Keimblattes entstehenden Epithelsprosse eher die entwicklungsgeschichtlich bedingte Entstehung. Fischel beobachtet an der ursprünglich aus einer Lage niederer Zellen bestehenden Epithellamelle des inneren Keimblattes bei der Differenzierung der Darmwand die Abfaltung solider Zellsprossen, die sich ablösen und im embryonalen Bindegewebe wandern können, die im Bereich des ganzen Dünndarms zu Cysten, Leber- oder Pankreasanlagen, oder zu Epithelknötchen werden können.

Wie ist der oben beschriebene Tumor einzureihen?

1. Ein Überwachsen aus der Nachbarschaft wie im Rectum, an der Cardia, im Corpus uteri kommt in diesem Falle aus rein anatomischen Gründen nicht in Frage.
2. Während der Fetalentwicklung gibt es keine Beziehung zwischen Plattenepithel und Duodenalschleimhaut. Eine aus einem solchen Grunde einfachere Erklärung einer Absprengung, wie sie z. B. Siegert für das Plattenepithel an der Bifurkation annimmt, oder Schmidtmann für die Cankroide der Schilddrüse, fallen hier weg.
3. Für eine Metaplasie wäre günstig der Sitz an der Prädilektionsstelle der chronischen Duodenalulcera, am Bulbus duodeni, wo dauernd durch den Übergang vom sauren zum alkalischen Milieu eine erhöhte Reizwirkung besteht. Man könnte dann diese Metaplasie neben die metaplastischen Bildungen in der Umgebung anderer chronischer Geschwüre, wie z. B. tuberkulöser und syphilitischer Ulcera, stellen, wie auch neben die Rattenbronchopneumonien Teutschländers. Hierher paßte dann auch seine Erklärung der Plattenepithelien auf Zylinderepithel-tragenden Schleimhäuten, wenn man die Plattenepithelzelle des Oesophagus, die aus der gleichen Stammzelle wie die Zylinderzelle des Duodenums hervorgeht, als die terminale ansieht — und die Duodenalschleimhaut auf Grund dauernder Reize dieses Finalstadium, was ihren Zellen eigentlich versagt ist, entwickeln läßt. Für eine Metaplasie fehlt aber das unterstützende histologische Bild. Der Tumor geht, nach den untersuchten Schnitten zu urteilen, nicht von der Schleimhaut aus, nirgends sind Übergänge der Zylinder- in Plattenepithelzellen zu sehen, nirgends sieht man Residuen einer chronischen Entzündung, die allerdings

schon abgeklungen sein könnte. Auch die Anamnese läßt nicht auf eine Ulcusdiathese schließen. Sie ist mit den 3 Monaten ante exitum beginnenden Magenbeschwerden mehr für ein primäres Carcinom zu verwerten. Da außerdem die Erfahrung lehrt, daß eine carcinomatöse Entartung ulceröser Veränderungen der Duodenalschleimhaut sehr selten ist, möchte ich diese Annahme für den oben beschriebenen Fall ausschließen.

4. Die Entstehung aus physiologisch indifferenten Zellen, den Basalzellen, entbehrt ebenfalls des histologischen Beweises.
5. Das mikroskopische Bild bietet viel eher die Erklärung für eine entwicklungsgeschichtliche Entstehung. Der Tumor wächst von der Submukosa aus zapfenartig gegen die Schleimhaut vor, die von ihm vollkommen unberührt, nur durch sein Wachsen aus der Tiefe heraus gedehnt ist. Die Plattenepithelzellen sind vollkommen getrennt von dem ortsangehörigen Gewebe. Sei es nun, daß indifferente Zellen vorgelegen haben, die postembryonal ins Wachstum geraten, Plattenepithel hervorbringen, sei es, daß durch Wachstumsverschiebung ein abgesprengter Keim in die Submucosa des Duodenums verlagert wurde, es erscheint nach diesen Ausführungen am wahrscheinlichsten, eine Entwicklungsstörung anzunehmen und den Tumor ausgehen zu lassen von einem Zellstadium mit multipotenten Eigenschaften, das das ortsfremde Plattenepithel seiner Tendenz zum autonomen Wachstum nachgehen läßt.

Zusammenfassung.

1. Es wird über ein im Bulbus duodeni sitzendes, die pylorusnahe Schleimhaut vorwölbendes Carcinom berichtet, das sich bei der histologischen Untersuchung als reines Plattenepithelcarcinom erweist.
2. Plattenepithelkrebse des Duodenums sind sehr selten. Diese heterologen Tumoren sitzen mehr im Magen, am häufigsten in der Gallenblase, im Uterus, in den Respirationsorganen.
3. Als Erklärung für das Auftreten eines reinen Plattenepithelcarcinoms im Duodenum kommen in Frage
   a) Metaplasie bei chronischer Entzündung,
   b) Ausdifferenzierung eines verlagerten, abgesprengten Keimes.
4. Im vorliegenden Falle läßt sich keine sichere Entscheidung treffen. Auf Grund des histologischen Bildes, bei Fehlen sämtlicher Übergänge, beim Sitz des Tumors in der Submucosa und von da ausgehendem Vordrängen nach der über dem Carcinom in-

takten, doch stellenweise gedehnten Schleimhaut, ist eine Erklärung auf entwicklungsgeschichtlicher Grundlage im Sinne einer Keimversprengung als am wahrscheinlichsten anzunehmen.

Es sei mir gestattet nach Beendigung der Arbeit Herrn Geheimrat Professor Dr. M. Borst meinen ergebensten Dank auszusprechen für die liebenswürdige Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates.

Gleichzeitig danke ich Herrn Dr. Höra für die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Literatur.

Avoki, Über einen Hornkrebs der Gallenblase. Virchows Arch. *258*, 276, 1925.

Baer, Experimentelle Untersuchungen über Metaplasie. Mschr. Ohrenheilkunde, H. 12, 64, 1933.

Boedecker, Beitrag zur Lehre von den heterologen Carcinomen. Ztschr. f. Krebsforsch. H. 5, 406, 1927.

Bohm, Plattenepithel und Plattenepithelkrebs im Mastdarm. Virchows Arch. *140*, 524.

Borst, Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902.

— Das pathologische Wachstum. Aschoffs Lehrbuch d. pathol. Anatomie. Fischer, Jena 1928.

Büttner, Histogenese der Adenocankroide des Uterus. Arch. f. Gynaek. 94.

Calderara, Beiträge zur Kenntnis der Cankroide. Virchows Arch. *200*, 181.

Deetz, Vier weitere Fälle von Plattenepithelca der Gallenblase. Virchows Arch. *164*, 1901.

Ebner, Primäres Plattenepithelca der Gallenblase. Zentralbl. Chir. *15*, 970, 1931.

Eckhardt, Zur Kasuistik mehrfacher maligner Neubildungen. Arch. f. Gynaek. 55.

Eichhorn, Plattenepithel des Uteruskörpers. Inaug.-Diss. München 1925.

Emanuel, Über gleichzeitiges Vorkommen von Drüsenkrebs und Hornkrebs im Uteruskörper. Zschr. f. Geburtsh. u. Gynaek. 46.

Eppinger, Plattenepithelca des Magens. Prager Med. Wchschr. *218*, 1895.

Ernst, Ein verhornter Plattenepithelkrebs des Bronchus. Zieglers Beiträge *20*, 155.

Fischel, Lehrbuch der Entwicklung des Menschen.

Flaischlen, Ztschr. f. Geburtshilfe u. Gynaek. *32*, 1895.

Friedländer, Ztschr. f. Geburtshilfe u. Gynaek. 1898.

Fütterer, Über Epithelmetaplasie. Ergeb. Pathologie *9*, 706, 1903.

Geiser, Über Duodenalkrebs. Dtsch. Ztschr. f. Chir. *86*, 41, 1907.

Goldzieher, zit. nach Konschegg.

Griffini, zit. nach Herxheimer.

Heinz, Metaplastisches Carcinom des Sinus maxillaris. Inaug.-Diss. Heidelberg 1923.

Herxheimer, Über heterologe Cankroide. Beitrag pathol. Anatomie und allgem. Pathol. *41*, 353, 1907.
Kawamura, Beiträge zur Frage der Epithelmetaplasie. Virchows Arch. *203*, 420, 1911.
Kaufmann, Plattenepithelkrebs des Magens. Dtsch. med. Wchschr. 50, 1897.
Klar, In die Leber durchgebrochenes Plattenepithelca des Magens. Wien. Klin. Wchschr. *41*, 1248, 1933.
Konschegg, Zur Epithelmetaplasie. Virchows Arch. *259*, 89, 1926.
Krompecher, Basalzellen, Metaplasie und Regeneration. Beitr. pathol. Anat. 72, 163, 1924.
Loeb, Über Adenocankroide. Frankfurter Ztschr. f. Pathol. 25.
Lubarsch, Zur Lehre von der Metaplasie. Dtsch. Ztschr. f. Chir. *52*, 378, 1930.
Mateer, Primärer Krebs des Duodenums. J. amer. med. Assoc. Nr. 22, 99, 1932.
Momigliano, Die experimentelle Metaplasie des Uterusepithels. Ztschr. f. Krebsforsch. 27, 1928.
Plagnieux, Ein Fall von Plattenepithelca des Rectums. Inaug.-Diss. Freiburg 1907.
Plenge, Beitrag zur Frage der Krebse mit ortsfremden Epithel. Virchows Arch. *264*, 370.
Probst, Zur Kasuistik heterologer Darmcarcinome. Inaug.-Diss. Würzburg 1905.
Rörig, Primäres Cankroid des Magens. Inaug.-Diss. Würzburg 1895.
Rutishauser, Zur Pathologie des Duodenalkrebses. Frankf. Ztschr. Pathol. *1*, 43, 1932.
Schaper u. Cohen, Arch. f. Entwicklungsmechanik, *19*, 348, 1905.
Schmidtmann, Zur Kenntnis seltener Krebsformen. Virchows Arch. *226*, 100.
Schridde, Die Entwicklungsgeschichte des menschlichen Speiseröhrenepithels. Wiesbaden 1910.
Siegert, Zur Histiogenese des primären Lungenkrebses. Virchows Arch. 134, 1843.
Simmonds, Über Mischkrebs der Gallenblase. Zentralbl. Pathol. 13, 22, 577.
Teutschländer, Über Epithelmetaplasie. Zentralbl. Pathol. *30*, 433, 1919.
Verebeliy, Über Plattenepithelkrebs des Blinddarms. Arch. klin. Chir. *162*, 181, 1930.
Wegelin, Metaplasie in Schilddrüsenadenomen. Handb. d. spez. Path. u. pathol. Anat. *8*, 227.
Yoshida, Experimenteller Beitrag zur Frage der Epithelmetaplasie. Virchows Arch. *29*, 283, 1932.

Lebenslauf.

Ich, Eleonore B o e t t g e r, wurde am 23. 8. 1911 als Tochter des Kaufmanns Paul Boettger und seiner Ehefrau Lina, geb. Zausch, in Zeitz (Reg.Bez. Merseburg) geboren. Dort besuchte ich das Lyceum, später das Lyceum und Realgymnasium in Eilenburg bei Leipzig, wo ich im Februar 1930 das Reifezeugnis erhielt. In Leipzig, Rostock, München studierte ich Medizin, bestand im Februar 1933 die ärztliche Vorprüfung in Leipzig, im Juni 1936 das medizinische Staatsexamen in München.